

**WOUND COATING MATERIAL**

**Publication number:** JP9010295

**Publication date:** 1997-01-14

**Inventor:** OGITA ZENICHI

**Applicant:** OGITA ZENICHI

**Classification:**

- international: **A61K9/06; A61F13/00; A61K9/70; A61L15/16; A61K9/06; A61F13/00; A61K9/70; A61L15/16;** (IPC1-7): A61L15/16; A61F13/00; A61K9/06; A61K9/70

- European:

**Application number:** JP19950187905 19950630

**Priority number(s):** JP19950187905 19950630

**Report a data error here**

**Abstract of JP9010295**

**PURPOSE:** To obtain a wound coating material having excellent stability of quality, controllability of a sol-gel transition temp. and efficiency of gelatinization by specifying the average degree of polymn. of the water-soluble polymer chains between the adjacent side chains in the graft copolymer of this wound coating material, the ratio of the side chains and the mol.wt. of this graft copolymer.

**CONSTITUTION:** This wound coating material is formed of the graft copolymer in which the water-soluble polymer main chain is bonded with a polymer an aq. solution of which has a cloud point as the side chain and the water. The average degree of polymn. of the water-soluble polymer main chains between the adjacent side chains in the graft copolymer is specified to  $\geq 10$ , the ratio of the side chains to 10 to 90wt.% and the mol.wt. of the graft copolymer to  $\geq 100,000$ . The wound coating material is otherwise formed of the graft copolymer in which the water-soluble polymer main chain is bonded with the polymer an aq. solution of which has the cloud point as the side chain and the water and the mol.wt. of the graft copolymer is specified to  $\geq 100,000$ . The wound coating material prep'd. in such a manner does not contain unknown impurities and uniformity of the compsn. and the stability of the performance are easily assured. The material is free from worry about toxicity.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-10295

(43) 公開日 平成9年(1997)1月14日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 L 15/16			A 6 1 L 15/01	
A 6 1 F 13/00	3 0 1		A 6 1 F 13/00	3 0 1 G
A 6 1 K 9/06			A 6 1 K 9/06	B
9/70	3 0 1		9/70	3 0 1

審査請求 未請求 請求項の数2 F D (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平7-187905

(22) 出願日 平成7年(1995)6月30日

(71) 出願人 000123310

萩田 善一

富山県富山市赤江町7番25

(72) 発明者 萩田 善一

富山県富山市赤江町7番25

(74) 代理人 弁理士 西澤 利夫

(54) 【発明の名称】 創傷被覆材

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 水溶性高分子主鎖に、その水溶液が曇点を有する高分子を側鎖として結合するグラフト共重合体と水からなり、グラフト共重合体中の隣接した側鎖間の水溶性高分子主鎖の平均重合度が10以上で、側鎖の割合が10～90重量%、かつグラフト共重合体の分子量が10万以上であることを特徴とする創傷被覆材、並びに水溶液が曇点を有する高分子からなる主鎖に、水溶性高分子を側鎖として結合したグラフト共重合体と水からなり、グラフト共重合体の分子量が10万以上である創傷被覆材。

【効果】 この創傷被覆材は、特定の温度以下では水溶液、以上ではハイドロゲルとなり、このゾル-ゲル転移点温度は、グラフト共重合体中の曇点を有する高分子部分の曇点に依存するので、該曇点を調節することで任意に制御できる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 水溶性高分子主鎖に、その水溶液が曇点を有する高分子を側鎖として結合するグラフト共重合体と水からなり、グラフト共重合体中の隣接した側鎖間の水溶性高分子主鎖の平均重合度が10以上で、側鎖の割合が10～90重量%、かつグラフト共重合体の分子量が10万以上であることを特徴とする創傷被覆材。

【請求項2】 水溶液が曇点を有する高分子からなる主鎖に、水溶性高分子を側鎖として結合したグラフト共重合体と水からなり、グラフト共重合体の分子量が10万以上であることを特徴とする創傷被覆材。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、創傷被覆材に関するものである。さらに詳しくは、この発明は、ゲル中に多量の水を保持するハイドロゲルであり、かつ、温度の変化により、可逆的にゾルゲル転移を行う創傷被覆材に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術とその課題】創傷被覆材として利用される可能性のあるゲル素材として従来、種々のものが検討されてきた。タンパク質であるゼラチンや、多糖類である寒天がその代表で、これらの水溶液は冷却により流動性を失なってゼリー状のハイドロゲルとなり、加熱によって再び水溶液に戻る熱可逆ゾルゲル転移を示すことがよく知られている。これとは逆に加熱によってハイドロゲルとなるものとしては、多糖類誘導体であるメチルセルロースの水溶液がある。しかしながら、これらの系に共通する問題点として、これらの水溶性高分子がいずれも天然の材料を素材としているため、品質の安定性確保が困難であること、ゾルゲル転移点温度の制御が困難であること、ゲル化温度に達してからゲル化するまでに長時間を要することなどが挙げられ、創傷被覆材用素材としての特性は満足のいくものではなかった。

【0003】一方、非イオン性界面活性剤の中にも、その水溶液が熱可逆的にハイドロゲルを形成するものがあることが知られている。例えば、ポリプロピレンオキサライドの両端にポリエチレンオキサライドが結合した、プルロニックF-127（商標：旭電化工業（株）製）の高濃度水溶液は約20℃以上でハイドロゲル、それ以下の温度で水溶液となることが知られている（例えば、International Journal of Pharmaceutics, 12, 147-152(1982)）。しかしながら、この材料の場合、約20wt%以上の高濃度でしかハイドロゲルとならず、ハイドロゲル中の含水率が低いという問題があった。また、約20wt%以上の高濃度でゲル化温度以上に保持しても、さらに水を加えるとゲルが溶解してしまうという問題もあった。該ゲルを創傷被覆材として使用した場合には、創傷面から分泌される滲出液によって該ハイドロゲルは溶解してしまうという重大な欠点につながる。そして、この

材料の場合、比較的分子量が低いいため、約20wt%以上の高濃度水溶液は非常に高い浸透圧を示し、細胞膜等も容易に透過するので、細胞や生物、生体を対象とする用途には不都合を生じる場合があった。

【0004】さらにまた、熱可逆性ハイドロゲル材料としてポリ-N-イソプロピルアクリルアミドとポリエチレンオキシドの結合体が知られているが、その製造工程で両高分子中に複数の反応活性な官能基を導入しているため、結合反応の際に化学架橋が生じて不溶化する危険性が高く製造が困難であるばかりではなく、得られるハイドロゲルの物性を制御することは非常に困難であった。

【0005】同様に三官能性のポリエチレンオキシドとポリプロピレンオキシド、もしくは逆に三官能性のポリプロピレンオキシドとポリエチレンオキシドとの結合体も熱可逆性ハイドロゲル材料として提案されてもいるが、このものも、製造時に化学架橋が生じ、上記と同様の欠点が避けられないものであった。更に、本発明者の知見によればこのような化学架橋は架橋重合体がゾルゲル転移点温度以上の状態、すなわちゲル状態で分子間の運動性を著しく制約するために、該ゲルを創傷被覆材として使用した場合には生体の複雑な動きあるいは創傷の治癒過程における創傷の変形などへの追従性が著しく阻害されると同時に化学架橋に起因する脆性破壊により組織中に該ゲルの断片が取り込まれるなどの重大な欠点が認められた。

【0006】そこで、この発明は、上記の通りの従来の熱可逆性ハイドロゲル材料の問題点を解決し、品質の安定性、ゾルゲル転移点温度の制御性、ゲル化の効率性に優れていることはもちろんのこと、含水率を高くする事ができ、生体への適合性に優れ、かつ化学架橋が存在しないため、柔軟で、複雑形状や変形への追従性にも優れ、先にも述べた生体の動きおよび創傷の治癒過程における変形性にも追従できると同時に脆性破壊による組織中への取り込みが阻止され、滲出液にも溶解せず、安定な新しい創傷被覆材を提供することを目的としている。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】この発明は、上記の課題を解決するものとして、水溶性高分子主鎖にその水溶液が曇点を有する高分子を側鎖として結合したグラフト共重合体と水からなり、グラフト共重合体中の隣接した側鎖間の水溶性高分子主鎖の平均重合度が10以上で、側鎖の割合が10～90重量%、かつグラフト共重合体の分子量が10万以上であることを特徴とする創傷被覆材<A>を提供する。

【0008】さらにまた本発明は、上記の課題を解決するものとして、水溶液が曇点を有する高分子からなる主鎖に、水溶性高分子を側鎖として結合したグラフト共重合体と水からなり、グラフト共重合体の分子量が10万以上であることを特徴とする創傷被覆材<B>も提供する

る。さらに詳しく説明すると、まず、この発明で規定するところのグラフト共重合体とは、幹となる線状重合体（主鎖）に任意の重合体の枝（側鎖）を結合させた高分子化合物を意味しており、この発明のグラフト共重合体は、＜A＞主鎖が水溶性高分子であって、側鎖が畳点を有する高分子からなること、あるいはまた、＜B＞主鎖が畳点を有する高分子であって、側鎖が水溶性高分子からなることを特徴とし、かつ、必須としている。

【0009】このような構造のグラフト共重合体からなる特定の創傷被覆材はこの発明によってはじめて提供されるものである。畳点とは、透明な高分子の水溶液（濃度1wt%）を徐々に加熱した時、はじめて白濁を生じる温度を言い、本発明においては、この畳点が0℃～90℃、さらには0℃～40℃であることが望ましい。すなわち、その水溶液が畳点を有する高分子は畳点以下の温度では水に溶解するが、畳点以上の温度では非水溶性となり水から析出する。その水溶液が畳点を有する高分子としては、ポリ-N-イソプロピルアクリルアミド、ポリ-N-n-プロピルアクリルアミド、ポリ-N-シクロプロピルアクリルアミド、ポリ-N,N-ジエチルアクリルアミド、ポリ-N-アクリロイルピペリジン、ポリ-N-アクリロイルピロリジン、ポリ-N,N-エチルメチルアクリルアミドなどのポリN置換アクリルアミド誘導体、ポリ-N-イソプロピルメタアクリルアミド、ポリ-N-シクロプロピルメタアクリルアミドなどのポリN置換メタアクリルアミド誘導体、ポリプロピレンオキサイドなどのポリアルキレンオキサイド、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルアルコール部分酢化物などが挙げられる。

【0010】上記のポリN置換（メタ）アクリルアミド誘導体の畳点は、他の単量体とのランダム共重合によって調節でき、親水性単量体との共重合によって畳点が上昇、疎水性単量体との共重合によって畳点が低下する。ここで親水性単量体としては例えば、N-ビニルピロリドン、アクリルアミド、アクリル酸など、疎水性単量体としては例えば、n-ブチルメタクリレート、アクリロニトリル、スチレンなどを挙げることができる。

【0011】本発明における水溶性高分子としては、例えば、メチルセルロース、デキストラン、ポリエチレンオキサイド、ポリビニルアルコール、ポリ-N-ビニルピロリドン、ポリビニルピリジン、ポリアクリルアミド、ポリメタアクリルアミド、ポリ-N-メチルアクリルアミド、ポリヒドロキシメチルアクリレート、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリビニルスルホン酸、ポリスチレンスルホン酸およびそれらの塩、ポリN,N-ジメチルアミノエチルメタクリレート、ポリN,N-ジエチルアミノエチルメタクリレート、ポリN,N-ジメチルアミノプロピルアクリルアミドおよびそれらの塩などが挙げられる。

【0012】そして、上記のこの発明の創傷被覆材にお

けるグラフト共重合体については、その分子量が10万以上であることを必須としている。ここで分子量10万以上のグラフト共重合体とは、側鎖または主鎖を構成する畳点を有する高分子の畳点以下の温度においてグラフト共重合体の水溶液を分画分子量10万の限外濾過膜（アミコン社製YM100）を用いて限外濾過した時、濾過されないものをいう。

【0013】この発明の創傷被覆材におけるグラフト共重合体と水の構成比は、グラフト共重合体が水に対して1～20重量%の範囲であることが好ましい。グラフト共重合体が1重量%を下回ると、ゾル-ゲル転移点温度以上で安定な創傷被覆材となりにくく、20重量%を上回ると、ゾル状態での粘度が高くなり、ゾル-ゲル転移点温度以下で創傷部位へ適用する際に支障を生じ易い。また、グラフト共重合体が水に対して20重量%を上回ると、創傷被覆材の含水率が低くなり、生体との親和性も低下する。

【0014】この発明の創傷被覆材＜A＞におけるグラフト共重合体が、主鎖が水溶性高分子であって、側鎖が畳点を有する高分子からなる場合には、隣接した側鎖間の水溶性高分子主鎖の平均重合度が10以上かつ側鎖の割合が10～90重量%であることも必須としている。隣接した側鎖間の水溶性高分子主鎖の平均重合度が10未満の場合、水中で水和した水溶性高分子の立体障害効果（体積排除効果）が不十分となり、側鎖の畳点以上の温度における側鎖間の凝集を有効に抑制できないため、系全体が巨視的な相分離（著しいゲルのシネレシス）を起こし、安定な創傷被覆材が得られない。側鎖の割合が10重量%未満の場合、側鎖の畳点以上の温度における側鎖間の凝集力が不十分なためにハイドロゲルとならず、側鎖の割合が90重量%を越える場合、側鎖の畳点以上の温度における側鎖間の凝集力が強すぎるために、ゲルの著しいシネレシス現象が生起して安定な創傷被覆材が得られない。

【0015】なお、ここで、畳点を有する側鎖高分子の分子量をA、水溶性高分子主鎖を構成する単量体の分子量をB、グラフト共重合体中の側鎖の割合をC重量%、隣接した側鎖間の水溶性高分子主鎖の平均重合度をnとすると、式（1）の関係がある。

【0016】

【数1】

$$A/(nB+A) = C/100 \quad \cdots \cdots (1)$$

【0017】ポリN置換（メタ）アクリルアミド誘導体、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルアルコール部分酢化物の畳点は分子量にあまり依存しないのでこれらの高分子を側鎖とする場合には側鎖高分子の分子量（重合度）に特に制限はないが、好ましくは重合度5～1000である。ポリプロピレンオキサイドを側鎖とする場合、プロピレンオキサイドの重合度は2～200、好ましくは、10～100である。この範囲内でポリプ

ロピレンオキサイドの水溶液は曇点を有し、該曇点は重合度の増加とともに低下する。本発明の創傷被覆材においては、該ポリプロピレンオキサイド部分が曇点を有することが重要であって、曇点を有する限り、該ポリプロピレンオキサイド部分に他のアルキレンオキサイド、例えば、エチレンオキサイドやテトラメチレンオキサイドが含有されていても良い。

【0018】また、この発明の創傷被覆材<B>におけるグラフト共重合体が、主鎖が曇点を有する高分子であって、側鎖が水溶性高分子からなる場合には、グラフト共重合体中の水溶性高分子側鎖は、その平均重合度が10以上であることが好ましい。その平均重合度が10未満の場合には、水中で水和した水溶性高分子の立体障害効果（体積排除効果）が不十分となり、主鎖の曇点以上の温度における主鎖間の凝集を有効に抑制できないため、系全体が巨視的な相分離（著しいゲルのシネシス）を起こし、安定な創傷被覆材が得られにくくなる。一方、水溶性高分子側鎖の平均重合度が1000を超える場合、水中で水和した水溶性高分子の立体障害効果が過剰となり、主鎖の曇点以上の温度における主鎖間の凝集を阻害するため、安定な創傷被覆材が得られにくくなる。従って、水溶性高分子側鎖の平均重合度の好ましい範囲は10～1000である。

【0019】また、グラフト共重合体中の側鎖の割合については、10重量%以上とするのが好ましい。これが10重量%未満の場合、主鎖の曇点以上の温度における主鎖間の凝集力が強すぎるために、ゲルの著しいシネシス現象が生起して安定な創傷被覆材が得られず、側鎖の割合が90重量%を超える場合、主鎖の曇点以上の温度における主鎖間の凝集力が不十分なためにハイドロゲルとならない傾向にある。従って、上記グラフト共重合体中の好ましい側鎖の割合は10重量%～90重量%の範囲である。

【0020】次に、この発明で用いるグラフト共重合体の製造法について説明すると、一般にグラフト共重合体の合成法としては、1) 重合体の連鎖移動反応を利用する方法、2) 幹重合体に遊離基に分裂し得る官能基を導入し、そこから重合を開始する方法、3) 幹重合体からイオン重合を開始せしめる方法などが知られている。本発明のグラフト共重合体をこれらの方法によって得ることもできるが、得られたグラフト共重合体の物性の良好な制御および製造時の架橋形成の制御という点で、側鎖を構成する高分子鎖中に1個の重合性官能基を導入し、主鎖高分子を与える単量体と共重合させて得ることが有利である。

【0021】ここで側鎖を構成する高分子鎖中に導入される重合性官能基の数は1個であることが必要で、複数の重合性官能基が導入されるとその後の主鎖高分子を与える単量体との共重合においていかなる溶媒にも不溶の化学架橋ゲルが生成し、本発明の創傷被覆材となる水溶

性のグラフト共重合体が得られなくなる。側鎖を構成する高分子鎖中に重合性官能基1個を導入するには、例えば側鎖を構成する高分子を与える単量体を重合させる際に連鎖移動剤を用いて、直接あるいは間接的に重合性官能基を高分子鎖片末端に導入することができる。重合性官能基1個を分子内または末端に結合した側鎖を構成する高分子と主鎖高分子を与える単量体との共重合反応を行うことにより、この本発明に必須の高重合度のグラフト共重合体を得ることができる。

【0022】

【作用】以上の通り、この発明の創傷被覆材は低温では流動性のある水溶液、高温では流動性を失ってハイドロゲルとなる熱可逆ゾルーゲル転移を示す。そのメカニズムは以下のように推定される。すなわち、グラフト共重合体の側鎖または主鎖を構成する曇点を有する高分子の曇点以下の温度では、主鎖、側鎖ともに水溶性であるので完全に水に溶解する。しかし、この水溶液の温度を該曇点以上に昇温すると、該曇点を有する高分子部分が非水溶性となって凝集し分子間会合が起こる。一方、グラフト共重合体の主鎖または側鎖を構成する水溶性高分子部分は該曇点以上においても水溶性を保つので、曇点を有する高分子部分（側鎖または主鎖）間の凝集が巨視的な相分離に至ることを防止し、安定なハイドロゲルが形成される。

【0023】そして、この発明の創傷被覆材は、上記の特有の構成からなるグラフト共重合体であることによって、従来のもののように、化学架橋が生じることがないため、その製造工程において不溶化することなく、実際の利用時にも柔軟で複雑形状や変形への追従性に優れたものとなる。この発明の創傷被覆材は、従来のような化学架橋が生じないため、ゲルは疎水結合という物理的架橋のみによって形成され、その架橋の結合エネルギーおよび寿命は化学架橋に比べて十分に小さく、生理的条件下でその架橋の形成を制御することができる。このため、この発明の創傷被覆材は、複雑な生体形状への適応性（密着性）、柔軟な生体組織との物理的マッチング、生体の動きおよび創傷面の変形への追従性、脆性破壊による生体組織への取り込みの阻止、および創傷面からの滲出液に溶解することなく安定で、さらに病変組織等の排出などという生体との適合性が極めて優れている。以下に実施例を示し、この発明を具体的に説明するが、この発明は以下の実施例によって限定されるものではない。

#### 実施例1

片末端に1級アミノ基を有するポリプロピレンオキサイド（平均分子量約2000（プロピレンオキサイド平均重合度32）、米国ジェファーソンケミカル社製：ジェファミンM-2005、曇点約20℃）20gを四塩化炭素50mlに溶解し、アクリル酸クロライド（国産化学（株）製）0.91g、トリエチルアミン1.38

mlを加え、室温で終夜反応させた。逕過後、溶媒を減圧留去して片末端に重合性官能基を導入したポリプロピレンオキサイドモノアクリルアミド体を得た。

【0024】上記ポリプロピレンオキサイドモノアクリルアミド体10g、アクリルアミド20gを蒸留水970mlに氷冷下で溶解し、窒素置換後、過硫酸アンモニウム0.3gおよびテトラメチルエチレンジアミン200 $\mu$ lを加え、氷冷窒素雰囲気下、終夜反応させた。反応液を分画分子量10万の限外逕過膜（アミコン社製YM100）を用いて限外逕過により精製、逕過されないものを回収して凍結乾燥し、ポリアクリルアミド主鎖にポリプロピレンオキサイド側鎖を結合した分子量10万以上のグラフト共重合体27gを得た。核磁気共鳴スペクトルおよび元素分析の解析結果からこのグラフト共重合体中のポリプロピレンオキサイド側鎖の割合は33重量%であった。

【0025】式（1）においてA=2000、B=71、C=33であるから、このグラフト共重合体中の隣接したポリプロピレンオキサイド側鎖間のポリアクリルアミドの平均重合度nは約57と算出される。上記グラフト共重合体5gを蒸留水95gに氷冷下で溶解し、5重量%の水溶液とした。この水溶液は20℃以下では完全に透明で流動性の高い水溶液であるが、30℃以上の温度では流動性を失い、わずかに白濁した含水率95重量%の安定なハイドロゲルとなった。このハイドロゲルを冷却すると、20℃でもとの透明な水溶液にもどった。この変化は、可逆的に繰り返し観測された。また、このゲルを35℃で多量の水中に投入したが、溶解しなかった。

#### 実施例2

実施例1で得られたポリプロピレンオキサイドモノアクリルアミド体10g、N-ビニルピロリドン（関東化学（株）製）20gを蒸留水970mlに氷冷下で溶解し、窒素置換後、過硫酸アンモニウム0.3gおよびテトラメチルエチレンジアミン200 $\mu$ lを加え、氷冷窒素雰囲気下、終夜反応させた。反応液を分画分子量10万の限外逕過膜（アミコン社製YM100）を用いて限外逕過により精製、逕過されないものを回収して凍結乾燥し、ポリN-ビニルピロリドン主鎖にポリプロピレンオキサイド側鎖を結合した分子量10万以上のグラフト共重合体27gを得た。核磁気共鳴スペクトルおよび元素分析の解析結果からこのグラフト共重合体中のポリプロピレンオキサイド側鎖の割合は33重量%であった。

【0026】式（1）においてA=2000、B=111、C=33であるから、このグラフト共重合体中の隣接したポリプロピレンオキサイド側鎖間のポリN-ビニルピロリドンの平均重合度nは約37と算出される。上記グラフト共重合体5gを蒸留水95gに氷冷下で溶解し、5重量%の水溶液とした。この水溶液は20℃以下では完全に透明で流動性の高い水溶液であるが、30℃

以上の温度では流動性を失い、わずかに白濁した含水率95重量%の安定なハイドロゲルとなった。このハイドロゲルを冷却すると、20℃でもとの透明な水溶液にもどった。この変化は、可逆的に繰り返し観測された。また、このゲルを35℃で多量の水中に投入したが、溶解しなかった。

#### 実施例3

N-イソプロピルアクリルアミド22.6gをベンゼン800mlに溶解、2-メルカプトエチルアミン6.2g、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル1.6gを加え、60℃で8時間反応させた。溶媒を減圧留去して100mlまで濃縮し、ジエチルエーテル2000mlに加えて沈澱を析出させた。該沈澱を真空乾燥後、蒸留水200mlに溶解し、分画分子量3000の限外逕過膜（アミコン社製YM3）を用いて限外逕過、次いで逕液を分画分子量1000の限外逕過膜（アミコン社製YM1）を用いて限外逕過により精製、逕過されないものを回収して凍結乾燥し、分子量1000~3000の片末端に1級アミノ基を有するポリ（N-イソプロピルアクリルアミド）10gを得た。トリニトロベンゼンスルホン酸を用いた1級アミンの定量により、数平均分子量を求めたところ、約2000であり、その水溶液（1wt%）の曇点は34℃であった。

【0027】上記の片末端に1級アミノ基を有するポリ（N-イソプロピルアクリルアミド）10gを四塩化炭素50mlに溶解し、アクリル酸クロライド（国産化学（株）製）0.46g、トリエチルアミン0.69mlを加え、室温で終夜反応させた。逕過後、溶媒を減圧留去して片末端に重合性官能基を導入したポリ（N-イソプロピルアクリルアミド）モノアクリルアミド体を得た。

【0028】上記ポリ（N-イソプロピルアクリルアミド）モノアクリルアミド体20g、アクリルアミド10gを蒸留水970mlに氷冷下で溶解し、窒素置換後、過硫酸アンモニウム0.3gおよびテトラメチルエチレンジアミン200 $\mu$ lを加え、氷冷窒素雰囲気下、終夜反応させた。反応液を分画分子量10万の限外逕過膜（アミコン社製YM100）を用いて限外逕過により精製、逕過されないものを回収して凍結乾燥し、ポリアクリルアミド主鎖にポリ（N-イソプロピルアクリルアミド）側鎖を結合した分子量10万以上のグラフト共重合体27gを得た。核磁気共鳴スペクトルおよび元素分析の解析結果からこのグラフト共重合体中のポリ（N-イソプロピルアクリルアミド）側鎖の割合は66重量%であった。式（1）においてA=2000、B=71、C=66であるから、このグラフト共重合体中の隣接したポリプロピレンオキサイド側鎖間のポリアクリルアミドの平均重合度nは約15と算出される。

【0029】上記グラフト共重合体5gを蒸留水95gに氷冷下で溶解し、5重量%の水溶液とした。この水溶

液は34℃以下では完全に透明で流動性の高い水溶液であるが、37℃以上の温度では流動性を失い、わずかに白濁した含水率95重量%の安定なハイドロゲルとなった。このハイドロゲルを冷却すると、34℃でもとの透明な水溶液にもどった。この変化は、可逆的に繰り返し観測された。また、このゲルを40℃で多量の水中に投入したが、溶解しなかった。

#### 実施例4

片末端をメタクリル酸エステルとしたポリエチレンオキサイド（NKエステルM-900G（平均重合度90）、新中村化学工業（株）製）40gおよびN-イソプロピルアクリルアミド20gを蒸留水3000mlに溶解、窒素置換後、過硫酸アンモニウム1gおよびテトラメチルエチレンジアミン5mlを加え、室温窒素雰囲気下、終夜反応させた。反応液を分画分子量10万の限外濾過膜（アミコン社製YM100）を用いて限外濾過により精製、濾過されないものを回収して凍結乾燥し、ポリ-N-イソプロピルアクリルアミド主鎖にポリエチレンオキサイド側鎖を結合した分子量10万以上のグラフト共重合体55gを得た。核磁気共鳴スペクトルおよび元素分析の解析結果からこのグラフト共重合体中のポリエチレンオキサイド側鎖の割合は66重量%であった。

【0030】上記グラフト共重合体5gを蒸留水95gに溶解し、5重量%の水溶液とした。この水溶液は35℃以下では完全に透明で流動性の高い水溶液であるが、35℃以上の温度では流動性を失い、わずかに白濁した含水率95重量%の安定なハイドロゲルとなった。このハイドロゲルを冷却すると、35℃でもとの透明な水溶液にもどった。この変化は、可逆的に繰り返し観測された。また、このゲルを40℃で多量の水中に投入したが、溶解しなかった。

#### 実施例5

片末端をメタクリル酸エステルとしたポリエチレンオキサイド（NKエステルM-900G（平均重合度90）、新中村化学工業（株）製）20gおよびN-n-プロピルアクリルアミド20gを蒸留水2000mlに溶解、窒素置換後、過硫酸アンモニウム1gおよびテトラメチルエチレンジアミン5mlを加え、室温窒素雰囲気下、終夜反応させた。反応液を分画分子量10万の限外濾過膜（アミコン社製YM100）を用いて限外濾過により精製、濾過されないものを回収して凍結乾燥し、ポリ-N-n-プロピルアクリルアミド主鎖にポリエチレンオキサイド側鎖を結合した分子量10万以上のグラフト共重合体37gを得た。核磁気共鳴スペクトルおよび元素分析の解析結果からこのグラフト共重合体中のポリエチレンオキサイド側鎖の割合は50重量%であった。

【0031】上記グラフト共重合体5gを蒸留水95gに氷冷下で溶解し、5重量%の水溶液とした。この水溶

液は25℃以下では完全に透明で流動性の高い水溶液であるが、25℃以上の温度では流動性を失い、わずかに白濁した含水率95重量%の安定なハイドロゲルとなった。このハイドロゲルを冷却すると、25℃でもとの透明な水溶液にもどった。この変化は、可逆的に繰り返し観測された。また、このゲルを30℃で多量の水中に投入したが、溶解しなかった。

#### 実施例6

片末端をメタクリル酸エステルとしたポリエチレンオキサイド（NKエステルM-230G（平均重合度23）、新中村化学工業（株）製）40gおよびN-n-プロピルアクリルアミド20gを蒸留水3000mlに溶解、窒素置換後、過硫酸アンモニウム1gおよびテトラメチルエチレンジアミン5mlを加え、室温窒素雰囲気下、終夜反応させた。反応液を分画分子量10万の限外濾過膜（アミコン社製YM100）を用いて限外濾過により精製、濾過されないものを回収して凍結乾燥し、ポリ-N-n-プロピルアクリルアミド主鎖にポリエチレンオキサイド側鎖を結合した分子量10万以上のグラフト共重合体55gを得た。核磁気共鳴スペクトルおよび元素分析の解析結果からこのグラフト共重合体中のポリエチレンオキサイド側鎖の割合は66重量%であった。

【0032】上記グラフト共重合体5gを蒸留水95gに氷冷下で溶解し、5重量%の水溶液とした。この水溶液は25℃以下では完全に透明で流動性の高い水溶液であるが、25℃以上の温度では流動性を失い、わずかに白濁した含水率95重量%の安定なハイドロゲルとなった。このハイドロゲルを冷却すると、25℃でもとの透明な水溶液にもどった。この変化は、可逆的に繰り返し観測された。また、このゲルを30℃で多量の水中に投入したが、溶解しなかった。

#### 実施例7

片末端をメタクリル酸エステルとしたポリエチレンオキサイド（ブレンマーPME-4000（平均重合度98）、日本油脂（株）製）75gおよびN-イソプロピルアクリルアミド117g、n-ブチルメタクリレート8gをベンゼン1000mlに溶解、窒素置換後、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル3gを加え、室温窒素雰囲気下、60℃で5時間反応させた。反応液にクロロホルム1000mlを加えて希釈し、この溶液をヘキサン10lに加えて沈澱を生成させ、該沈澱を乾燥後、蒸留水4lに溶解させた。この水溶液を分画分子量10万の限外濾過膜（アミコン社製YM100）を用いて限外濾過により精製、濾過されないものを回収して凍結乾燥し、ポリ-N-イソプロピルアクリルアミド-n-ブチルメタクリレート主鎖にポリエチレンオキサイド側鎖を結合した分子量10万以上のグラフト共重合体170gを得た。核磁気共鳴スペクトルおよび元素分析の解析結果からこのグラフト共重合体中のポリエチレンオキサ

イド側鎖の割合は66重量%であった。

【0033】上記グラフト共重合体5gを蒸留水95gに氷冷下で溶解し、5重量%の水溶液とした。この水溶液は20℃以下では完全に透明で流動性の高い水溶液であるが、20℃以上の温度では流動性を失い、わずかに白濁した含水率95重量%の安定なハイドロゲルとなった。このハイドロゲルを冷却すると、20℃でもとの透明な水溶液にもどった。この変化は、可逆的に繰り返し観測された。また、このゲルを25℃で多量の水中に投入したが、溶解しなかった。

#### 実施例8

N-ビニルピロリドン22.6gをベンゼン800mlに溶解、2-メルカプトエチルアミン6.2g、2'-アゾビスイソブチロニトリル1.6gを加え、60℃で8時間反応させた。溶媒を減圧留去して100mlまで濃縮し、ジエチルエーテル2000mlに加えて沈澱を析出させた。該沈澱を真空乾燥後、蒸留水200mlに溶解し、分画分子量3000の限外濾過膜（アミコン社製YM3）を用いて限外濾過、次いで濾液を分画分子量1000の限外濾過膜（アミコン社製YM1）を用いて限外濾過により精製、濾過されないものを回収して凍結乾燥し、分子量1000～3000の片末端に1級アミノ基を有するポリ-N-ビニルピロリドン10gを得た。トリニトロベンゼンスルホン酸を用いた1級アミンの定量により、数平均重合度を求めたところ、約20であった。上記の片末端に1級アミノ基を有するポリ-N-ビニルピロリドン10gを四塩化炭素50mlに溶解し、アクリル酸クロライド（国産化学（株）製）0.46g、トリエチルアミン0.69mlを加え、室温で終夜反応させた。濾過後、溶媒を減圧留去して片末端に重合性官能基を導入したポリ-N-ビニルピロリドンのモノアクリルアミド体を得た。

【0034】上記ポリ-N-ビニルピロリドンのモノアクリルアミド体20g、N-n-プロピルアクリルアミド10gを蒸留水1500mlに氷冷下で溶解し、窒素置換後、過硫酸アンモニウム0.3gおよびテトラメチルエチレンジアミン200μlを加え、氷冷窒素雰囲気下、終夜反応させた。反応液を分画分子量10万の限外濾過膜（アミコン社製YM100）を用いて限外濾過により精製、濾過されないものを回収して凍結乾燥し、ポリ-N-n-プロピルアクリルアミド主鎖にポリ-N-ビニルピロリドン側鎖を結合した分子量10万以上のグラフト共重合体27gを得た。核磁気共鳴スペクトルおよび元素分析の解析結果からこのグラフト共重合体中のポリ-N-ビニルピロリドン側鎖の割合は66重量%であった。

【0035】上記グラフト共重合体5gを蒸留水95gに氷冷下で溶解し、5重量%の水溶液とした。この水溶液は25℃以下では完全に透明で流動性の高い水溶液であるが、25℃以上の温度では流動性を失い、わずかに

白濁した含水率95重量%の安定なハイドロゲルとなった。このハイドロゲルを冷却すると、25℃でもとの透明な水溶液にもどった。この変化は、可逆的に繰り返し観測された。また、このゲルを30℃で多量の水中に投入したが、溶解しなかった。

#### 実施例9

実施例1で作成したグラフト共重合体を氷冷下で蒸留水に溶解して5重量%の水溶液を作製し、オートクレーブ（121℃、20分間）滅菌した後、再度、氷冷下で溶解し、このグラフト共重合体の水溶液を作製した。

【0036】体重250～350gのウィスター系ラット（雄）をエーテル麻酔した後、左背部から側腹部にかけて剃毛し、消毒した部分に4.0×4.0cmの全層皮膚欠損創を作製した後、この創傷面を充分止血した。氷冷下で冷却した上記グラフト共重合体の水溶液をあらかじめ冷却したピペットにより全層皮膚欠損創面に注入した。欠損創にこの水溶液を注入した後、約1分後には水溶液は体温により創面上で完全にゲル化し、複雑な形状をした創面上に密着して創傷被覆物（厚さ：約3mm）を形成した。次いでゲル化物中の水分保持の目的で透明ポリウレタンフィルムで被覆し、エラストバンドによって圧迫縫帯した。経日的にゲルの状態の変化を肉眼的に観察すると同時に、創面からの滲出液貯留の有無の観察を行った。またこのゲルを1週間留置後、ゲルおよび創傷部位を切り出し、10%ホルマリン生理食塩水で固定化し、ヘマトキシリン-エオジン染色して組織標本を作製した。その結果、ゲルは浮遊流失することなく創傷面上に密着して滲出液の漏出が完全に阻止された。また、創面積は経日的に減少し、創面積の減少に対応してゲルの形状も変化した。さらにまた1週間留置後の組織所見から該ゲルと創傷面の間には再生表皮層および再生真皮の良好な形成が認められた。そして、ゲル体は再生組織中には全くとりこまれていなかった。ゲル体中に再生組織によって排出されたものと思われる壊死組織の断片が移行している現象が認められた。

#### 実施例10

実施例7で作製したグラフト共重合体を用いて、実施例9と同様の動物実験を行い、実施例9と同様の結果を得た。

#### 比較例1

両末端に1級アミノ基を有するポリプロピレンオキサライド（平均分子量約2000（プロピレンオキサライド平均重合度32）、米国ジェファーソンケミカル社製：ジェファミンD-2000、曇点約20℃）20gを四塩化炭素50mlに溶解し、アクリル酸クロライド（国産化学（株）製）1.82g、トリエチルアミン2.76mlを加え、室温で終夜反応させた。濾過後、溶媒を減圧留去して両末端に重合性官能基を導入したポリプロピレンオキサライドジアクリルアミド体を得た。

【0037】上記ポリプロピレンオキサライドジアクリル



アミド体10g、アクリルアミド20gを蒸留水970mlに氷冷下で溶解し、窒素置換後、過硫酸アンモニウム0.3gおよびテトラメチルエチレンジアミン200 $\mu$ lを加えたところ、氷冷窒素雰囲気下約30分でゲル化反応が生じ、いかなる溶媒にも不溶の化学架橋ゲルとなってしまった。

#### 比較例2

実施例1で得られたポリプロピレンオキシサイドモノアクリルアミド体10g、N-ビニルピロリドン（関東化学（株）製）20gをクロロホルム970mlに氷冷下で溶解し、窒素置換後、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル0.3gを加え、窒素雰囲気下、終夜沸点還流反応させた。溶媒を減圧留去後、蒸留水1000mlに溶解し、分画分子量10万の限外濾過膜（アミコン社製YM100）を用いて限外濾過、次いで濾液を分画分子量3000の限外濾過膜（アミコン社製YM3）を用いて限外濾過により精製、濾過されないものを回収して凍結乾燥し、ポリN-ビニルピロリドン主鎖にポリプロピレンオキシサイド側鎖を結合した分子量3000~10万のグラフト共重合体20gを得た。核磁気共鳴スペクトルおよび元素分析の解析結果からこのグラフト共重合体中のポリプロピレンオキシサイド側鎖の割合は33重量%であった。

【0038】式(1)においてA=2000、B=111、C=33であるから、このグラフト共重合体中の隣接したポリプロピレンオキシサイド側鎖間のポリN-ビニルピロリドンの平均重合度nは約37と算出される。上記グラフト共重合体5gを蒸留水95gに氷冷下で溶解し、5重量%の水溶液とした。この水溶液は20℃以下では完全に透明で流動性の高い水溶液であり、30℃以上の温度では、わずかに白濁するものの流動性は失われずハイドロゲルとはならなかった。

#### 比較例3

両末端をメタクリル酸エステルとしたポリエチレンオキシサイド（NKエステル23G（平均重合度23）、新中村化学工業（株）製）40gおよびN-n-プロピルアクリルアミド20gを蒸留水3000mlに溶解し、窒素置換後、過硫酸アンモニウム1gおよびテトラメチルエチレンジアミン5mlを加え、室温窒素雰囲気下で反応させたところ、約1時間でいかなる溶媒にも不溶の化学架橋ゲルとなってしまった。

#### 比較例4

片末端をメタクリル酸エステルとしたポリエチレンオキシサイド（NKエステルM-900G（平均重合度90）、新中村化学工業（株）製）40gおよびN-イソプロピルアクリルアミド20gをクロロホルム3000mlに溶解し、窒素置換後、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル0.3gを加え、窒素雰囲気下、終夜沸点還流反応させた。溶媒を減圧留去後、蒸留水1000mlに溶解し、分画分子量10万の限外濾過膜（アミコン

社製YM100）を用いて限外濾過、次いで濾液を分画分子量3000の限外濾過膜（アミコン社製YM3）を用いて限外濾過により精製、濾過されないものを回収して凍結乾燥し、ポリN-イソプロピルアクリルアミド主鎖にポリエチレンオキシサイド側鎖を結合した分子量3000~10万のグラフト共重合体50gを得た。核磁気共鳴スペクトルおよび元素分析の解析結果からこのグラフト共重合体中のポリエチレンオキシサイド側鎖の割合は66重量%であった。

【0039】上記グラフト共重合体5gを蒸留水95gに溶解し、5重量%の水溶液とした。この水溶液は50℃以上に昇温しても流動性の高い水溶液であり、ハイドロゲルとはならなかった。

#### 比較例5

平均分子量約6000のポリエチレンオキシサイドトリオール（BASF社製）100gを蒸留水1000mlに溶解し、室温で過マンガン酸カリウム12gを徐々に加えて反応させた。濾過後、生成物をクロロホルムに抽出、溶媒を減圧留去してポリエチレンオキシサイドトリカルボキシル体90gを得た。このポリエチレンオキシサイドトリカルボキシル体10gとポリプロピレンオキシサイドジアミノ体（プロピレンオキシサイド平均重合度約65、米国ジェファースンケミカル社製：ジェファミンD-4000）10gを四塩化炭素1000mlに溶解し、ジシクロヘキシルカルボジイミド1.2gを加え、沸点還流下に6時間反応させた。反応液を冷却、濾過後、溶媒を減圧留去し、残さを真空乾燥して架橋重合体を得た。これを氷冷下、5wt%の濃度で蒸留水に溶解した。

【0040】この水溶液をゆるやかに加温してゆくと、5℃から徐々に粘度が上昇し、約10℃で固化し、ハイドロゲルとなった。このハイドロゲルを冷却すると、5℃で水溶液にもどった。この変化は、可逆的に繰り返して観測された。また、該ゲルを20℃で多量の水中に投入したが、溶解しなかった。

#### 比較例6

実施例9と同様の方法でラットに4.0×4.0cmの全層皮膚欠損創を作製した。

【0041】次いで商品名プルロニックF-127（旭電化工業（株）製）を氷冷下に20重量%の濃度で蒸留水中に溶解し、オートクレーブ（121℃、20分間）滅菌した後、再度、氷冷下で溶解した。氷冷下で冷却したプルロニックF-127水溶液をあらかじめ冷却したビベットにより全層皮膚欠損創面に注入した。欠損創にこの水溶液を注入した後、約1分後には水溶液は体温により創面上でゲル化した。ゲル表面を透明ポリウレタンフィルムで被覆し、エラストバンドによって圧迫縫帯した。経日的にゲルの状態の変化を肉眼的に観察した結果、1日留置後にはプルロニックF-127ゲルは既に完全に溶解消失していた。この発明者の知見によれば、ゲルは創傷面から分泌される滲出液によって溶解したも

のと考えられる。上記創傷面に、新たにプルロニックF-127溶液を注入しても、1日後には上記と同様、該ゲルは完全に消失していた。以上のようにプルロニックF-127ゲルは滲出液によって溶解してしまい創傷被覆材としての機能は認められず、滲出液の漏出も阻止することができなかった。

#### 比較例7

比較例5で作成した架橋重合体を氷冷下で蒸留水に溶解して5重量%の水溶液を作製し、オートクレーブ(121℃、20分間)滅菌した後、再度、氷冷下で溶解し、この架橋重合体の水溶液を作製した。

【0042】体重250～350gのウィスター系ラット(雄)をエーテル麻酔した後、左背部から側腹部にかけて剃毛し、消毒した部分に4.0×4.0cmの全層皮膚欠損創を作製した後、この創傷面を充分止血した。氷冷下で冷却した上記架橋重合体の水溶液をあらかじめ冷却したピペットにより全層皮膚欠損創面に注入した。欠損創にこの水溶液を注入した後、約1分後には水溶液は体温により創面上で完全にゲル化し、複雑な形状をした創面上に密着して創傷被覆物(厚さ:約3mm)を形成した。次いでゲル化物中の水分保持の目的で透明ポリウレタンフィルムで被覆し、エラストバンドによって圧迫縫帯した。経日的にゲルの状態の変化を肉眼的に観察すると同時に、創面からの滲出液貯留の有無の観察を行った。またこのゲルを1週間留置後、ゲルおよび創傷部

位を切り出し、10%ホルマリン生理食塩水で固定化し、ヘマトキシリン-エオジン染色して組織標本を作製した。その結果、留置1日後に該ゲルは脆性破壊により細かく碎けて滲出液の漏出が認められた。さらにまた1週間留置後の組織所見から該ゲル体の断片が再生組織中に取り込まれている像が認められた。

#### 【0043】

【発明の効果】以上詳しく説明したように、この発明の創傷被覆材は、特定の温度以下では水溶液、以上ではハイドロゲルとなる。このゾル-ゲル転移点温度は、グラフト共重合体中の疊点を有する高分子部分の疊点に依存するので、該疊点を調節することで任意に制御できる。本発明の創傷被覆材は、合成材料であるので天然材料に見られるような未知の不純物を含まず、組成の均一性、性能の安定性を容易に保証でき分子量の大きい高分子であるので毒性の心配がない。また、この発明の創傷被覆材は、ゾル-ゲル転移点温度以上に保持すれば、さらに水を加えてもゲルが溶解してしまうという問題がないので、滲出液による溶解、流失のおそれがない。また、この発明の創傷被覆材は、グラフト共重合体の濃度が10wt%以下の低濃度でもゲル化するので創傷被覆材の含水率が高く、生体との親和性に優れる。そして、化学架橋が生じないため、柔軟で、複雑形状や変形への追従性にすぐれた創傷被覆材を提供するものである。